



DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

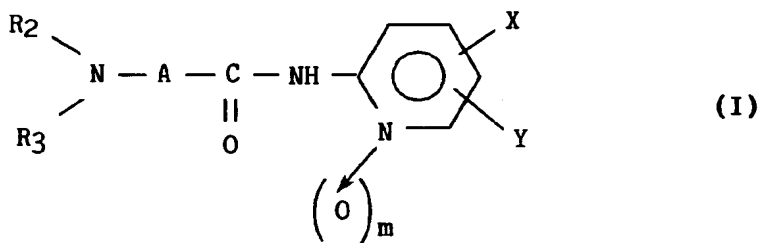
⑤¹ Int. Cl.⁶: **C07D 213/75**, A61K 31/44,
C07F 5/02

②② Date de dépôt : 08.06.94

Inventeur : Adam, Gérard
9 Clos du Mesnil-Route du Pecq
F-78600 Le Mesnil le Roi (FR)

**(72) Inventeur : Duflos, Muriel
21 avenue des Erables
F-44680 Saint Pazanne (FR)**

(57) Composés de formule générale :



dans laquelle m , X , Y , A , R_2 et R_3 sont définis dans la description.

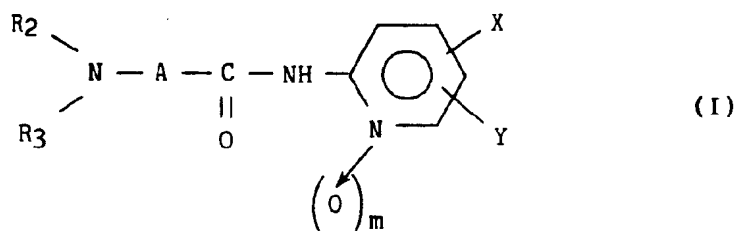
EP 0 632 026 A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'α amino acides, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

De très nombreux dérivés d'acides aminés sont déjà connus.

La demanderesse a présentement découvert que les dérivés résultant du couplage d'un acide α aminé protégé, ou non, avec la 2-amino 4,6-diméthyl pyridine permettait l'obtention de dérivés totalement atoxiques et doués de propriétés antiinflammatoires ou/et hypolipémiantes de haut niveau.

Plus spécifiquement l'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



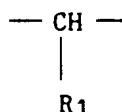
dans laquelle :

m représente 0 ou 1,

X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle,

A représente :

1) - un groupement



et R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

et dans ce cas - où A représente un groupement -CH(R₁)- :

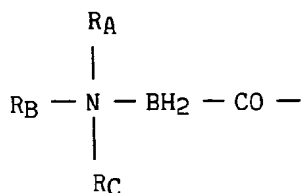
R₂ représente un atome d'hydrogène ou R₂ forme avec R₁ et le chaînon CH-N qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et alors,

R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
- un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

5



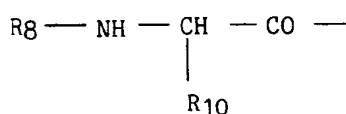
10

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,

15

- un groupement

20



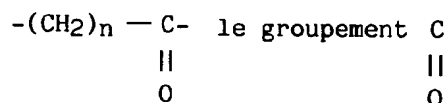
25

avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthyloxycarbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t. butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl ou fluorénylméthyloxycarbonyl et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthyloxycarbonyl ; un groupement phényle ou phénylalkyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

30

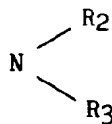
2) - un groupement

35



du radical A étant lié au groupement

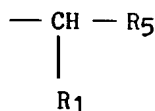
40



45

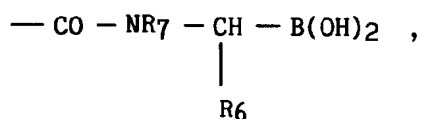
du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6, et dans ce cas R_3 représente un groupement

50



55

R_1 et R_2 conservant la définition donnée précédemment, et R_5 représentant un groupement $B(OH)_2$, carboxyle, alkoxy carbonyl, ou bien



10

avec R₆ et R₁ identiques ou différents et ayant chacun la définition de R₁ telle que donnée préalablement, R₇ ayant la définition de R₂ donnée précédemment et étant identique à R₂ ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

15

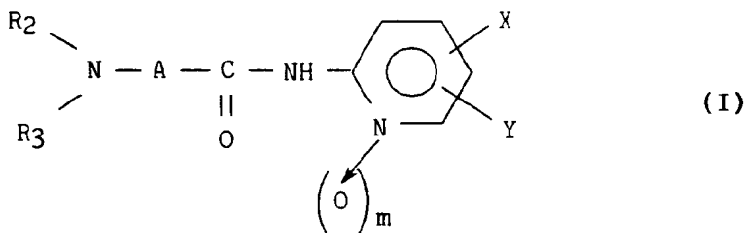
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut ajouter aux composés de formule (I) pour obtenir un sel, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, oxalique, méthane-sulfonique, camphorique etc...

20

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut ajouter aux composés de formule (I) renfermant un groupement acide pour obtenir un sel, on peut citer, à titre non limitatif les hydroxydes de sodium, potassium, calcium, ou magnésium, des carbonates de métaux alcalins ou alcalino terreux, ou des bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert butylamine, la dicyclohexylamine, l'arginine, la lysine etc...

Des cas particuliers de l'invention concernant :

* les composés ayant la formule générale (I) :



30

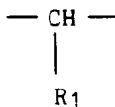
35

dans laquelle :

m représente 0 ou 1,

X et Y identiques ou différent représentent chacun un groupement alkyle,

et A représente un groupement



45

et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène.

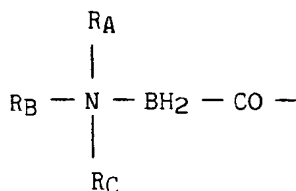
55

R₂ représente un atome d'hydrogène ou R₂ forme avec R₁ et le chaînon CH-N-qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N-, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non.

et,

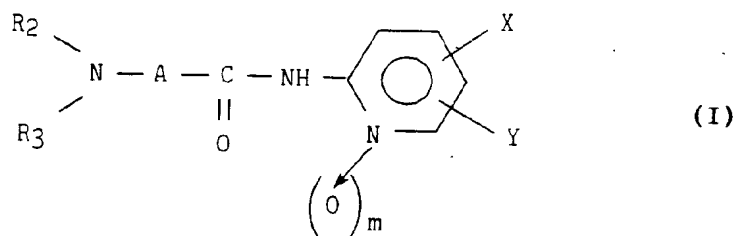
R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxycarbonyl,
- un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement



avec R_A, R_B, R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A, R_B, R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A, R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

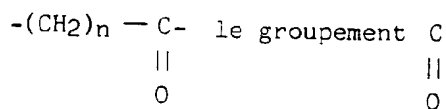
* les composés de formule générale (I) :



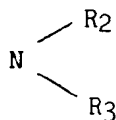
dans laquelle :

m représente 0 ou 1,

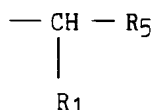
X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement



du radical A étant lié au groupement



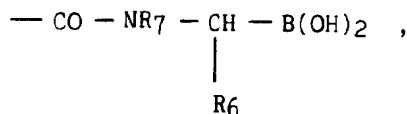
du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6, R₃ représente un groupement



et R_1 représente :

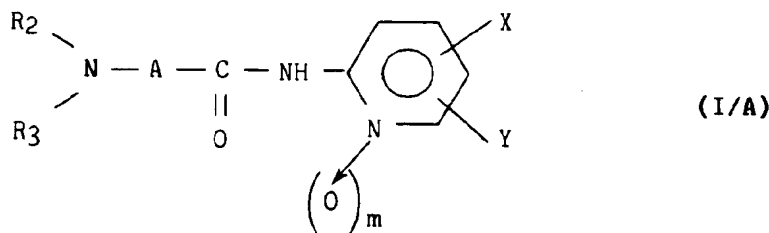
- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

R₂ représentant un atome d'hydrogène ou R₂ forme avec R₁ et le chaînon CH-NR₃ qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N(R₃), chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,
avec R₅ représentant un groupement B(OH)₂, carboxyle, alkoxy carbonyle,
ou bien

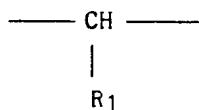


avec R₆ et R₁ identiques ou différents et ayant chacun la définition de R₁ telle que donnée préalablement, R₇ ayant la définition de R₂ donnée précédemment et étant identique à R₂ ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés de formule générale I :



dans laquelle m représente 0 ou 1 et X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement



et R_1 représente :

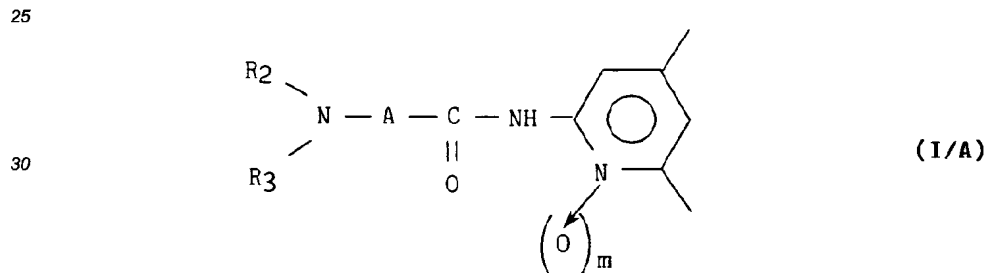
- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,

- 5
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
 - un groupement phényle ou phényl alkyle,
 - un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- et R₃ représente :
- un groupement



avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthyloxycarbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyl benzyloxycarbonyl, fluorénylméthyloxycarbonyl et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthyloxycarbonyl ; un groupement phényle, ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés de formule (I/A) :



avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement



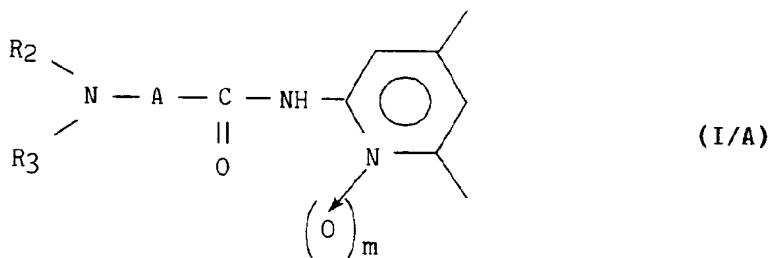
45 et
R₁ choisi parmi hydrogène alkyle, benzyle, R₂ représente hydrogène, benzyloxy carbonyle, t.butoxy carbonyle et R₃ représente :



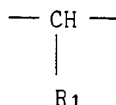
55 avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthylloxycarbonyl et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthylloxycarbonyl ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phé-

nylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés de formule (I/A)



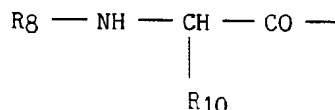
avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement



et

R₁ choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle ou R₂ représente hydrogène et

R_3 un groupement



avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthylcarbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthylcarbonyl et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthylcarbonyl ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

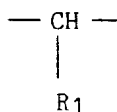
* le composé qui est le N-2-benzoyloxycarbonyl N(4,6-diméthylpyridin-2-yl) prolinamide ses isomères, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* le composé qui est le N-2-benzyloxycarbonyl-N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* le composé qui est le N-2-(3-fluorobenzoyl) N-(4,6-diméthyl pyridin-2 yl) glycinamide, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés pour lesquels A représente un groupement :

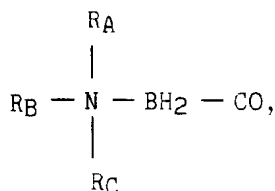
5



10

et R₃ un groupement

15



20

avec R_A, R_B, R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A, R_B, R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A, R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, leur N oxyde, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

25

* le composé qui est le N{4-[N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)amino]1,4-dioxobutyl}glycinate d'éthyle, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* le composé qui est le {[N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-leucinamido]carbonyl}triméthylamino dihydrure bore, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

30

* le composé qui est le N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* le composé qui est le N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycylglycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

35

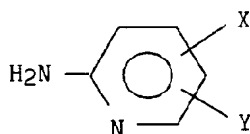
* le composé qui est le {[N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-methioninamido]carbonyl}triméthylamino dihydrure bore, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* le composé qui est le {[N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide]son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

40

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le dérivé de formule (II) :

45



(II)

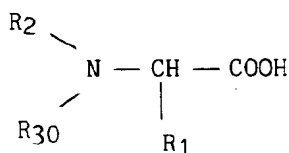
où X et Y ont la même définition que précédemment,

50

que l'on condense :

* ou bien avec le dérivé de formule (III) :

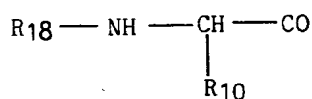
55



(III)

ou R_1 , R_2 ont la même définition que dans la formule (I),
et R_{30} représente un groupement t.butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorenyl méthyloxycarbonyle ou

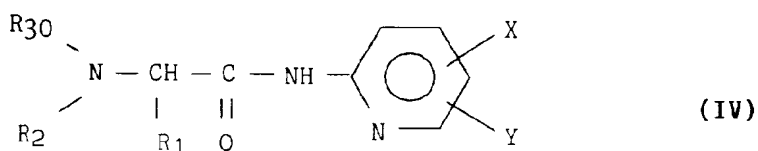
5



10

avec R_{10} tels que définis précédemment et R_{18} représentant un groupement t.butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorenylméthyloxycarbonyle,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

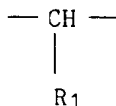
15



20

où R_1 , R_2 , R_{30} , X et Y ont la même définition que précédemment,
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel A représente un groupement

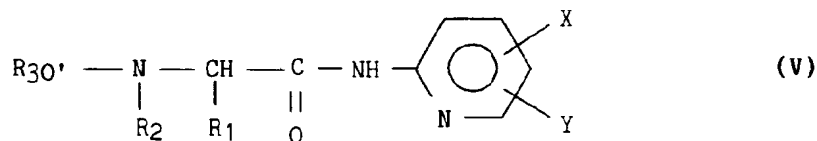
25



30

et R_3 représente un groupement R_{30} tel que précédemment défini,
dérivé de formule (IV) que l'on peut ensuite déprotéger pour conduire à un dérivé de formule (V) :

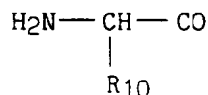
35



40

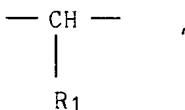
où R_1 , R_2 , X et Y ont la même définition que précédemment, et $R_{30'}$ est soit un atome d'hydrogène ou un groupement

45

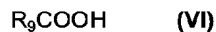


avec R_{10} tel que défini précédemment
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel R_3 représente un groupement $R_{30'}$ tel que défini précédemment
et A un groupement

55

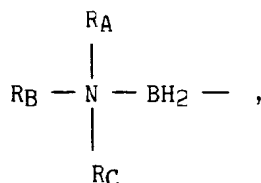


où $R_{30'}$ et R_1 sont tels que défini précédemment
 dérivé de formule (V), que l'on peut condenser lorsque $R_{30'}$ représente un atome d'hydrogène avec un
 dérivé de formule (VI) :



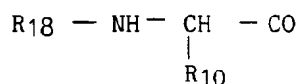
avec R_9 représentant :

- un groupement phényle,
 un groupement phényle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou
 par un atome d'halogène,
- un groupement

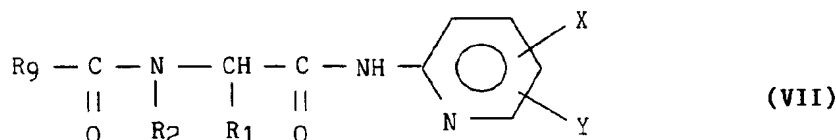


avec R_A , R_B et R_C tels que défini précédemment

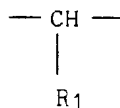
- un groupement



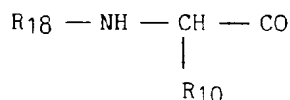
avec R_{18} représentant t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxyloxycarbonyl, glycyll
 substitué par t. butoxycarbonyl fluorénylméthoxyloxycarbonyl et R_{10} conservant la même significa-
 tion que précédemment,
 pour conduire à un dérivé de formule (VII)



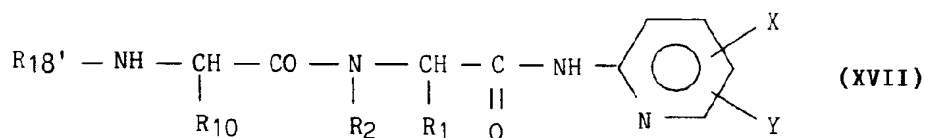
dans laquelle R , R_2 , R_9 , X et Y ont la même définition que précédemment, cas particulier des dérivés
 de formule (I) pour lesquels A représente un groupement



et R_3 un groupement $-CO-R_9$ avec R_1 et R_9 tels que définis précédemment,
 qui, lorsque R_9 représente un groupement,

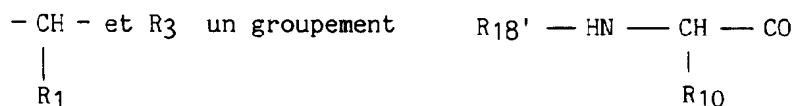


avec R_{10} et R_{18} ayant la même définition que précédemment.
 peut-être si on le désire, soumis à déprotection pour conduire à un dérivé de formule (XVII)



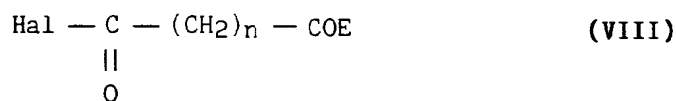
où R_{18}' représente un atome d'hydrogène ou un radical glycyle et R_1 , R_2 , R_{10} , X et Y ont la même définition que précédemment,

cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement

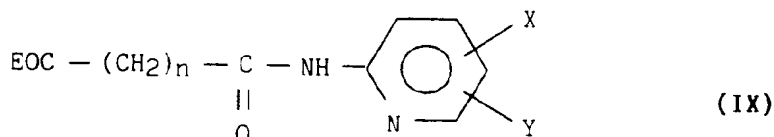


avec R_1 , R_{18}' et R_{10} ayant la même définition que précédemment

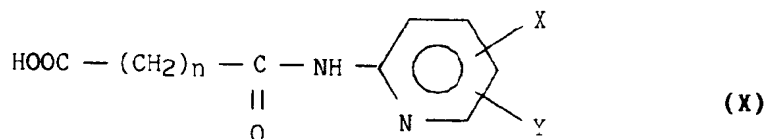
* ou bien avec un dérivé de formule (VIII) :



avec n ayant la même définition que précédemment Hal représentant un atome d'halogène et E représentant un groupement alkoxy, pour obtenir un dérivé de formule (IX) :

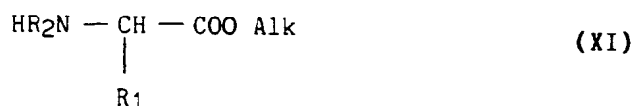


avec X, Y, n et E ayant la même définition que précédemment qui, traité par un agent alcalin, donne un dérivé de formule (X) :

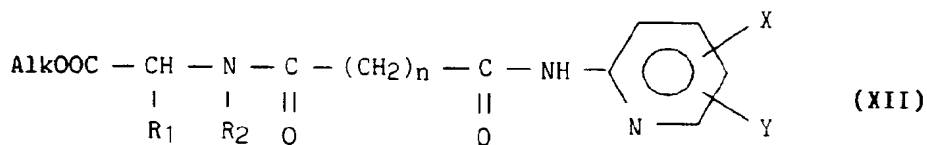


avec X, Y et n ayant la même définition que précédemment, que l'on traite :

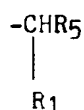
- soit par un dérivé de formule (XI) :



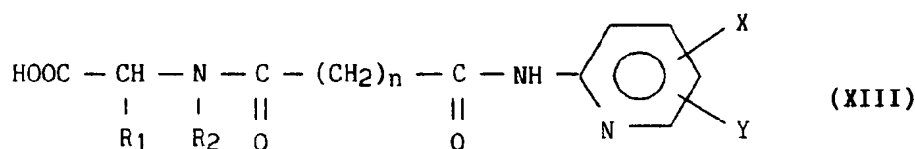
avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et Alk représente un groupement alkyle, pour conduire à un dérivé de formule (XII) :



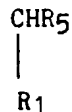
cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement



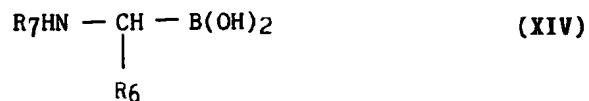
avec R_5 alkoxy-carbonyl et n , R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XII) qui par déprotection conduit à un dérivé de formule (XIII) :



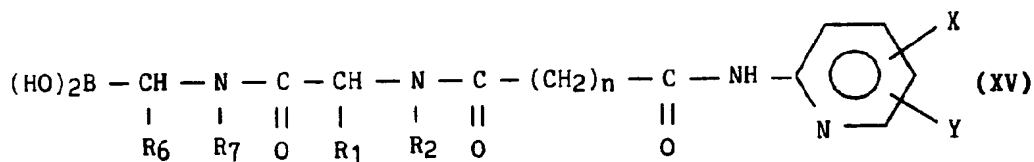
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement



avec R_5 représentant ici un groupement carboxyle, n , R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XIII) que l'on peut traiter par un dérivé de formule (XIV) :



ou R_6 et R_7 ont la même définition que dans la formule (I), éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XV) :



cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ et R_3 un groupement

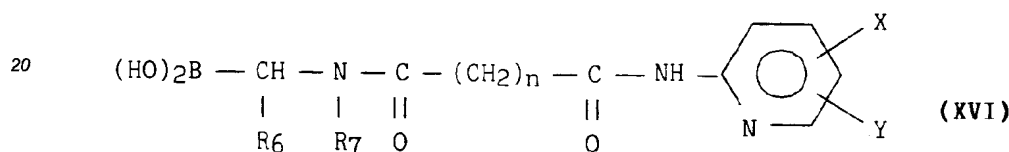


avec R_5 représentant un groupement

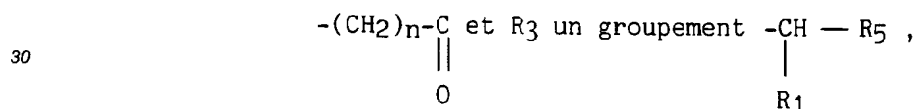


avec n , R_5 , R_1 , R_6 , R_7 ayant la même définition que dans la formule (I),

- soit directement par un dérivé de formule (XIV) éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XVI) :



cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement



R_5 représentant ici un groupement $\text{B}(\text{OH})_2$ et R_6 ayant la définition préalablement donnée pour R_1 , R_7 ayant la définition préalablement donnée pour R_2 ,

dérivés de formule (IV), (V), (VII), (XII), (XIII), (XV) et (XVII) que l'on peut, si on le désire, transformer en N oxyde de la pyridine par action d'eau oxygénée,

dérivés de formule (IV), (V), (VII), (XII), (XIII), (XV), (XVI) et (XVII) et leurs N oxydes dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie si on le désire par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

L'étude de ces propriétés a en effet montré que les dérivés de formule (I) n'étaient pas toxiques, doués d'activité antiinflammatoire, hypolipémiante et diurétique.

Ce spectre d'activité rend donc les composés de la présente invention intéressants dans un certain nombre d'indications telles que rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthroses, rhumatismes articulaires, lombalgies, hyperlipédimies, hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies, athérosclérose. En outre les composés de l'invention sont actifs également par voie topique, ce qui les rend intéressants dans un certain nombre d'indications cutanées telles que le psoriasis. Enfin de par leur activité diurétique, les composés de l'invention sont utilisables dans les maladies inflammatoires rénales, néphrites, glomérulonéphrites, pyélonéphrites etc...

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I), ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmacologiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire, cutanée, percutanée, dermique, transdermique ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples, pelliculés ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les crèmes, pommades, et gels dermiques.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 5 grammes par 24 heures.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

La matière première est décrite dans la littérature ou est facilement accessible à l'homme de l'art.

- 5 Les spectres infrarouge sont réalisés en pastille de bromure de potassium renfermant environ 1% du produit à analyser.

STADE A :

- 10 A une solution agitée de l' α -aminoacide choisi protégé par un groupement benzyloxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle (10 mmoles) et de carbonyldiimidazole (10 mmoles) dans le tétrahydrofur anhydre à température ambiante, on ajoute 10 mmoles de 6-amino-2,4-lutidine. L'agitation à température ambiante est maintenue 10 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

- 15 On obtient ainsi les exemples 1 à 10.

Il peut être intéressant de remplacer le carbonyldiimidazole par une phosphine choisie parmi triphénylphosphine ou tri-n-butylphosphine ou triéthylphosphine dans un solvant chloré tel que BrCCl_3 .

EXEMPLE 1 :

20

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE (A = CH_2 ; R_2 = H)

Rendement : 77%

Point de fusion (éther) : 103°C

Caractéristiques spectrales :

- 25 Infrarouge : 3220, 1710 et 1670 cm^{-1}

EXEMPLE 2 :

30 **N-2-TERT.BUTOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE (A = CH_2 ; R_2 = H)**

Rendement : 65%

Point de fusion (éther) : 120°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3300, 1715 et 1660 cm^{-1}

35 **EXEMPLE 3 :**

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ALANINAMIDE

Rendement : 70%

Point de fusion (éther) : 121°C

- 40 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3200, 1715 et 1665 cm^{-1}

EXEMPLE 4 :

45 **N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)PHENYLALANINAMIDE**

Rendement : 60%

Point de fusion (éther) : 139°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1705 et 1660 cm^{-1}

50

EXEMPLE 5 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)VALINAMIDE

Rendement : 73%

- 55 Point de fusion (éther) : 134°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1710 et 1660 cm^{-1}

EXEMPLE 6 :**N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)LEUCINAMIDE**Rendement : 68%5 Caractéristiques spectrales :Infrarouge : 1720 et 1670 cm^{-1} **EXEMPLE 7 :**10 **N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ISOLEUCINAMIDE**Rendement : 84%Point de fusion (éther) : 67°CCaractéristiques spectrales :Infrarouge : 3260, 1710 et 1665 cm^{-1}

15

EXEMPLE 8 :**N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDE**Rendement : 87%20 Point de fusion (éther) : 70°CCaractéristiques spectrales :Infrarouge : 3320, 3200, 1730 et 1660 cm^{-1} **EXEMPLE 9 :**

25

N-2-TERT.BUTOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDERendement : 60%Point de fusion (éther) : 84°CCaractéristiques spectrales :30 Infrarouge : 3330, 1720 et 1660 cm^{-1} **EXEMPLE 10 :****N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)PROLINAMIDE**35 Rendement : 73%Point de fusion (éther) : 149°CCaractéristiques spectrales :Infrarouge : 3240, 1705 et 1681 cm^{-1} 40 **STADE B :**

Les composés N-2-benzyloxycarbonylcarboxamides obtenus aux exemples 1, 3, 4, 6, 7 (100 mmol) sont dissous dans du méthanol et on ajoute 0,1 mmol decatalyseur palladié sur charbon (5%). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à cessation d'absorption du gaz. Le catalyseur

45 est éliminé par filtration et le filtrat concentré sous vide pour donner les exemples 11 à 15.

EXEMPLE 11 :**N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE**50 Rendement : 75%Point de fusion : 105°CCaractéristiques spectrales :Infrarouge 3060, 3140 et 1690 cm^{-1} 55 **EXEMPLE 12 :****N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ALANINAMIDE**Rendement : 56%

Caractéristiques spectrales :
Infrarouge : 3300, 1670 cm^{-1}

EXEMPLE 13 :**N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)PHENYLALANINAMIDE**

Rendement : 60%

Point de fusion : 97°C (éther diéthylique)

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3240, 1660 cm^{-1}

EXEMPLE 14 :**N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)LEUCINAMIDE**

Rendement : 55%

Point de fusion : 78°C (éther diéthylique)

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3360, 1665 cm^{-1}

EXEMPLE 15 :**N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ISOLEUCINAMIDE**

Rendement : 58%

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3300, 1655 cm^{-1}

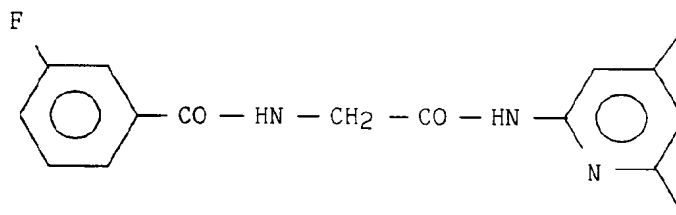
EXEMPLE 16 :**N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDE**

10 mmol du produit obtenu dans l'exemple 9 sont agités une heure dans l'acide trifluoroacétique à température ambiante. L'excès d'acide trifluoroacétique est évaporé sous vide pour donner le trifluoroacétate déplacé dans le chlorure de méthylène par la triéthylamine.

Rendement : 60%

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3240, 1650 cm^{-1}

EXEMPLE 17 :**2-(3-FLUORO)BENZOYL-N'-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE**

Porter au reflux de l'acide 3-fluoro benzoïque dans du chlorure de thionyle en présence de diméthyl formamide pendant une heure. Eliminer le chlorure de thionyle sous vide pour permettre l'obtention du chlorure de 3-fluoro benzoyle. Dissoudre ce dérivé dans l'éther et ajouter la solution ainsi obtenue à une solution de N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl) glycineamide, obtenue dans l'exemple 11, dans l'éther, en présence de triéthylamine. Agiter trois heures à température ambiante. Eliminer par filtration le sel de triéthylamine et le solvant par évaporation sous vide. Purifier le résidu par chromatographie sur silice en utilisant l'éther comme éluant.

Rendement : 53%

Point de fusion : 161°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1680 cm⁻¹

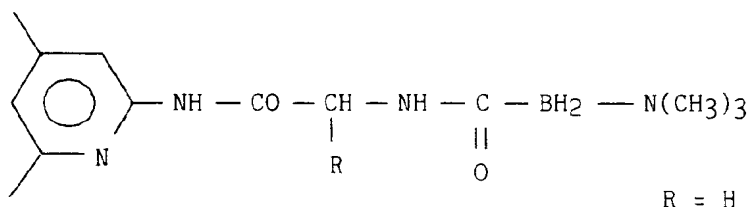
EXEMPLE 18 :

5 **{[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)2-GLYCINAMIDO]CARBONYL}TRIMETHYLAMINO DIHYDRURO BORE**

En utilisant le couple P(Ph)₃/CCl₄ en présence de carboxytriméthylamino dihydruro bore sur le composé de l'exemple 11, on obtient selon SPIELVOGEL et Col (J. Am. Chem. Soc. 1976, 100, 5702-5703) le produit du titre de formule :

10

15



Rendement : 48%

20 Point de fusion : 106°C

En procédant à l'identique avec les exemples 13, 14 et 16, on obtient :

EXEMPLE 19 :

25 **{[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)2-PHENYLALANINAMIDO]CARBONYL}TRIMETHYLAMINO DIHYDRURO BORE (R = benzyle)**

Rendement : 51%

Point de fusion : 82°C

30

EXEMPLE 20 :

{[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)2-LEUCINAMIDO]CARBONYL}TRIMETHYLAMINO DIHYDRURO BORE (R = CH₂-CH(CH₃)₂)

35 Rendement : 45%, huile

EXEMPLE 21 :

40 **{[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)2-METHIONINAMIDO]CARBONYL}TRIMETHYLAMINO DIHYDRURO BORE (R = -CH₂CH₂-S-CH₃)**

Rendement : 46%

Point de fusion : 120°C

EXEMPLE 22 :

{[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)2-GLYCINAMIDO]CARBONYL}N METHYL PIPERIDINO DIHYDRURO BORE

50 En procédant comme dans l'exemple 18, mais en remplaçant le carboxy triméthylamino dihydruro bore par le carboxy N méthyl pipéridino dihydruro bore, on obtient le produit du titre.

Rendement : 58%

Point de fusion : 140°C

EXEMPLE 23 :

55

N{4-[[N(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)AMINO]1,4-DIOXO}BUTYL}GLYCINATE D'ETHYLE

STADE A :

Faire réagir dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine 100 mmol de 6-amino 2,4-lutidine en présence de 100 mmole d'ester éthylique de l'acide 4-chloro 4-oxo butanoïque. Filtrer le sel formé, évaporer le milieu réactionnel et purifier sur gel de silice l'ester éthylique de l'acide 4-(4,6-diméthylpyridin-2 yl)amino 4-oxo butanoïque.

STADE B :

10 10 mmole du produit obtenu au stade A sont agités une heure dans la soude 0,1N. Par addition lente d'un acide faible, l'acide 4-(4,6-diméthyl pyridin -2 yl) amino 4-oxobutanoïque précipite.

STADE C :

15 Condenser l'acide 4-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)amino 4-oxobutanoïque avec le glycinate d'éthyle en présence de triphénylphosphine dans un mélange de trichlorobromométhane et tétrahydrofurane pour obtenir le produit du titre.

EXEMPLE 24 :

20

BENZYLOXYCARBONYL N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCINAMIDE

Dissoudre 2g de benzyloxycarbonyl glycine dans 30 ml de tétrahydrofurane sec. Ajouter du carbonyl diimidazole (1.62 g, 10 mmol). Laisser 1 h sous agitation à température ambiante avant d'ajouter le produit de l'exemple 11 (1.80 10 mmol). Après 6 h sous agitation à température ambiante, filtrer le produit du titre et le laver au THF.

EXEMPLE 25 :**N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCINAMIDE**

30 Dissoudre 1g (2.6 mmol) du produit de l'exemple 24 dans 60 ml de méthanol.

Ajouter du charbon palladié et agiter sous atmosphère d'hydrogène.

Filtrer, évaporer le méthanol et recueillir le produit du titre.

Point de fusion : décomposition au dessus de 180°C

Caractéristiques spectrales :

35 RMN ¹H 3.99 ppm singulet 2H (CH₂ NH)

EXEMPLE 26 :**N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCYLGLYCINAMIDE**

40 A une solution agitée de benzyloxycarbonyl glycyglycine (10 mmoles) et de carbonyl diimidazole (10 mmoles) dans le tétrahydrofurane anhydre à température ambiante, on ajoute 10 mmoles de N-(4,6-diméthyl pyridin-2-yl)glycinamide obtenu à l'exemple 11. L'agitation à température ambiante est maintenue 10 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

45

EXEMPLE 27 :**N OXYDE DE LA N-4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE**

50 Ajouter sous agitation 1 g de composé obtenu dans l'exemple 11 dans une solution de 10 ml d'acide acétique glacial et 0,7 ml d'eau oxygénée (35%).

Chauffer le milieu réactionnel à 70°C pendant 7 heures, puis concentrer sous pression réduite à basse température. Filtrer. Laver à l'eau glacée, sécher, purifier par chromatographie sur gel de silice. Recrystalliser.

55

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION**EXEMPLE 28 :****5 ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes) d'une dose de 650 mg.kg^{-1} . Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les 2 semaines suivant le traitement.

10 Il apparaît que les composés de l'invention sont totalement atoxiques.

Aucun décès n'est observé après administration d'une dose de 650 mg.kg^{-1} .

On ne constate pas de troubles après administration de cette dose.

EXEMPLE 29 :

15

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE

La méthode retenue est celle de l'oedème plantaire à la carraghénine. Le protocole utilisé est le suivant : on administre à des souris male CF1 de poids moyen 25 g, les composés de l'invention à une dose de 100 mg.kg^{-1} en suspension à 0,05% dans le mélange de Tween 80-Eau par voie intrapéritonéale. Cette administration est réalisée dans la plante du pied droit durant 3 heures puis à nouveau 30 minutes avant l'injection de 0,2 ml d'une solution saline à 9% de carraghénine à 1%. Cette solution saline est également injectée dans la plante du pied gauche qui sert de témoin. Trois heures plus tard les deux pieds sont coupés au niveau de l'articulation tibio tarsale selon la méthode de Winter modifiée (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 175, 435-442 et Clin. Chim. Acta 10, 229-237).

25

Le pied gauche voit son poids augmenter de $78 \pm 3 \text{ mg}$.

Le poids du pied droit n'augmente pas grâce à l'efficacité totale des produits de l'invention.

EXEMPLE 30 :

30

ACTIVITE HYPOLIPIDEMIANTE

On traite des souris male CF1 de poids moyen 28 g par les produits de l'invention (en suspension à 1% dans de la carboxyméthyl cellulose) à raison de 20 mg/kg par jour par voie intrapéritonéale pendant 16 jours. Aux jours 9 et 16, on réalise un prélèvement sanguin sur les animaux. Le plasma est obtenu par centrifugation (3 min x 3000 g). Le cholestérol total est déterminé par la réaction de Liebermann-Buchard (Clin. Chim. Acta, 1964, 10, 229-237) et les triglycérides sont déterminés à l'aide d'un kit commercial (Bio Dynamics / bmc triglycéride kit). Les produits de l'invention administrés par voie intrapéritonéale à raison de 20 mg.kg^{-1} par jour permettent un abaissement d'environ 70% du cholestérol et des triglycérides plasmatiques.

40

EXEMPLE 31 :**ETUDE DE L'ACTIVITE DIURETIQUE**

45 On utilise des groupes de 3 rats à jeun. Chaque groupe reçoit 25 ml/kg p.o. d'eau distillée administrée avec les produits de l'invention (30 mg/kg). Le volume urinaire est mesuré pendant les 6 heures suivant l'administration. Le pouvoir diurétique des produits de l'invention est comparable à celui du furosémide pris comme référence.

50

EXEMPLE 32 :**COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES**

. Comprimés pour le traitement des maladies inflammatoires

55

Composés dosés à 10 mg de N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycyl glycineamide.

Formule de préparation pour 1000 comprimés

5

10

| | |
|--|------|
| N-(4,6-diméthyl pyridin-2-yl)glycyl glycineamide | 10 g |
| Amidon de blé | 35 g |
| Amidon de maïs | 65 g |
| Lactose | 65 g |
| Stéarate de Magnésium | 2 g |
| Silice | 1 g |
| Hydroxypropylcellulose | 2 g |

15

- . Comprimés destinés au traitement des hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies dosés à 15 mg de {[4,6-diméthylpyridin-2-yl) 2-(phénylalaninamido) carbonyl]}triméthylamino dihydrure bore.
Formule de préparation pour 1000 comprimés.

20

25

30

| | |
|---|------|
| {[4,6-diméthylpyridin-2-yl) 2-(phénylalaninamido) carbonyl]}triméthylamino dihydrure bore | 15 g |
| Amidon de blé | 35 g |
| Amidon de maïs | 65 g |
| Lactose | 65 g |
| Stéarate de Magnésium | 2 g |
| Silice | 1 g |
| Hydroxypropylcellulose | 2 g. |

35

- . Pommade destinée au traitement du psoriasis dosée à 1 % de N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycyl glycineamide.
Formule de préparation pour 1000 kilogrammes.
N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycineamide 1kg.
Excipients QSP 1000 kg
(Alcools cetylique, stéarylique, isopropylique, lanoline, monostéarate de polyéthylène glycolle, eau distillée de laurier cerise).

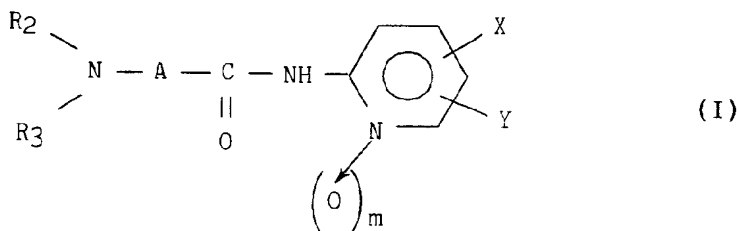
40

Revendications

1. Composés de formule générale (I) :

45

50

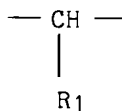


55

dans laquelle :
m représente 0 ou 1,
X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle,
A représente :

1) - un groupement

5



et R_1 représente :

10

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxy carbonyl,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

15

et dans ce cas - où A représente un groupement $-\text{CH}(\text{R}_1)-$:

20

R_2 représente un atome d'hydrogène ou R_2 forme avec R_1 et le chaînon CH-N -qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon $-\text{CH-N}-$, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et alors,

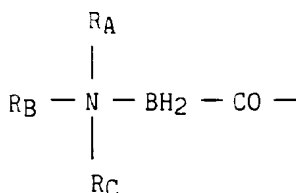
25

R_3 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxy carbonyl,
- un groupement benzoyl,
- un groupement benzoyl substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

30

35



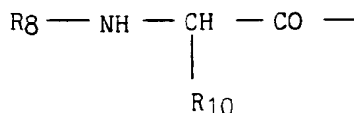
40

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,

45

- un groupement

50



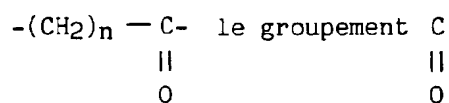
55

avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthoxy carbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxy carbonyl et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxy carbonyl ; un groupement

phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

2) - un groupement

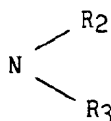
5



10

du radical A étant lié au groupement

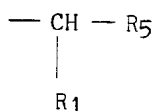
15



20

du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6, et dans ce cas R₃ représente un groupement

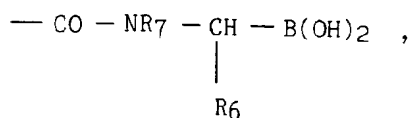
25



30

R₁ et R₂ conservant la définition donnée précédemment, et R₅ représentant un groupement B(OH)₂,
carboxyle, alkoxycarbonyle,
ou bien

35



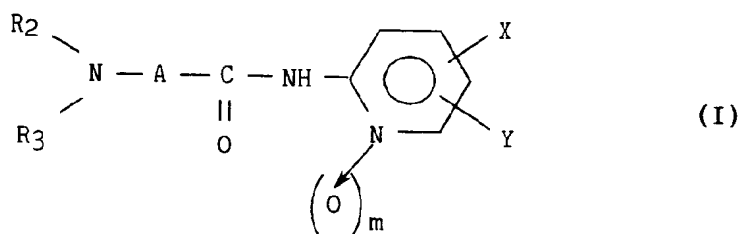
40

avec R₆ et R₁ identiques ou différents et ayant chacun la définition de R₁ telle que donnée préalablement, R₇ ayant la définition de R₂ donnée précédemment et étant identique à R₂ ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

45

2. Composés selon la revendication 1 ayant la formule générale (I) :

50



55

dans laquelle :
m représente 0 ou 1,

X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle,
et A représente un groupement



10 et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- 15 - un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthoxy-carbonyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle,
- 20 hydroxyle, alkoxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou R_2 forme avec R_1 et le chaînon CH-N- qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N-, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et,

25 R_3 représente :

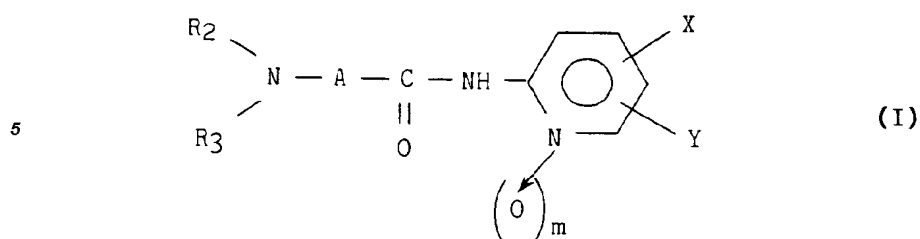
- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthoxy-carbonyle,
- un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou
- 30 par un atome d'halogène,
- un groupement



40 avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,

45 leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxyle on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

50 3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 :

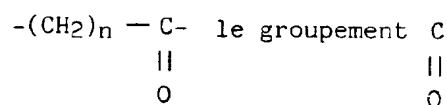


dans laquelle :

m représente 0 ou 1,

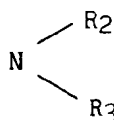
X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

15



du radical A étant lié au groupement

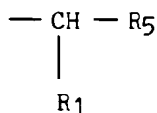
25



du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6,

R₃ représente un groupement

30



et R₁ représente :

40

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyloxycarbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

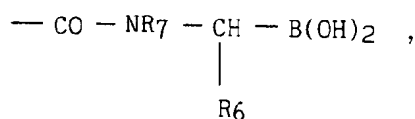
45

R₂ représentant un atome d'hydrogène ou R₂ forme avec R₁ et le chaînon CH-NR₃ qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N(R₃), chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

50

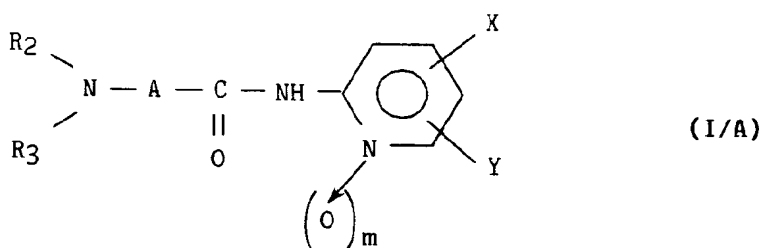
avec R₅ représentant un groupement B(OH)₂, carboxyle, alkoxy carbonyle, ou bien

55

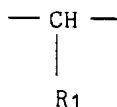


avec R₆ et R₁ identiques ou différents et ayant chacun la définition de R₁ telle que donnée préalablement, R₇ ayant la définition de R₂ donnée précédemment et étant identique à R₂ ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule générale (I/A) selon la revendication 1 :



dans laquelle m représente 0 ou 1, X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

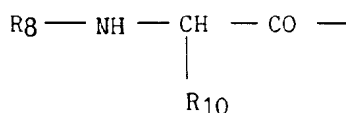


et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxy-carbonyl,
- un groupement phényle ou phénylalkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

et R_3 représente :

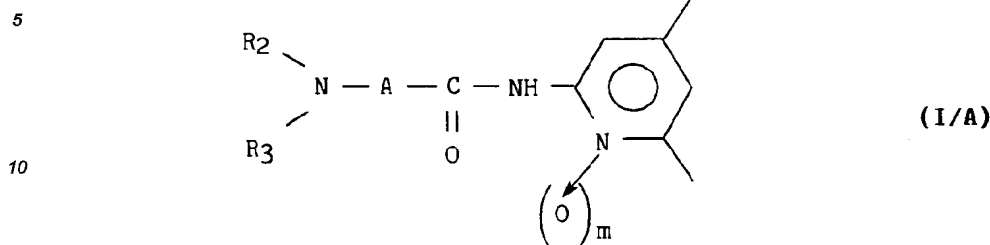
- un groupement



avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthylloxycarbonyl et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthylloxycarbonyl ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I/A) selon la revendication 1 :



15 avec m représentant 0 ou 1, A représentant un groupement

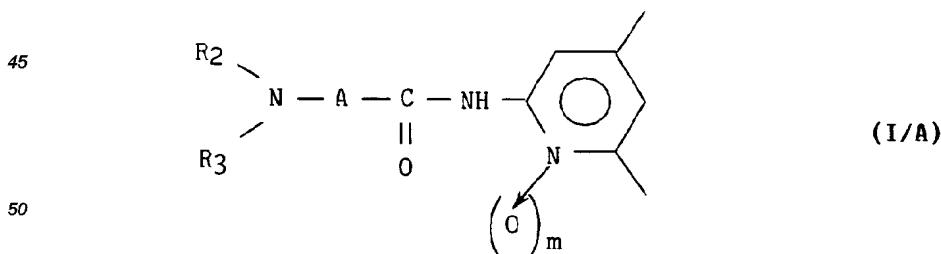


et R₁ choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle, R₂ représente hydrogène, benzyloxy carbonyle, t.butoxy carbonyle et R₃ représente :



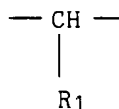
avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthylloxycarbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle benzyloxycarbonyle, fluorénylméthylloxycarbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthylloxycarbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I/A) selon la revendication 1 :



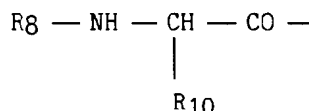
avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement

5



et R_1 choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle ou R_2 représente hydrogène et R_3 un groupement

10



15

avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxyloxycarbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyl benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxyloxycarbonyl et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorényl méthoxyloxycarbonyl ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20

25

7. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-benzyloxycarbonyl N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl) prolina-mide, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutique-ment acceptable.

8. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-benzyloxycarbonyl-N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycina-mide, son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

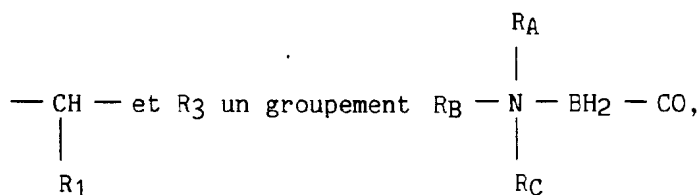
30

9. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-(3-fluoro)benzoyl N-(4,6-diméthyl pyridin-2 yl) glycina-mide, son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule I selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement :

35

40



45

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement par R_A , R_B , et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, identiques ou différents de leurs isomères ainsi que leur N oxyde leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

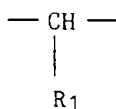
50

11. Composé selon la revendication 1 qui est le N{[1,4-dioxo 4-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)amino]butyl}glyci-nate d'éthyle, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

55

12. Composé selon la revendication 1 qui est le ([N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-leucinamido]carbonyl)trimé-thylamino dihydruro bore, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceu-tiquement acceptable.

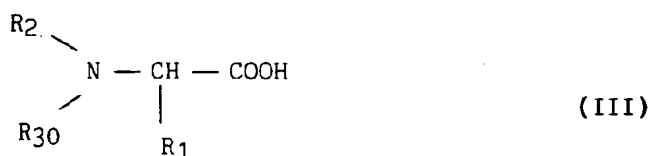
13. Composé selon la revendication 1 qui est le [N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-methioninamido]carbonyl}tri-méthylamino dihydruro bore, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
14. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
15. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6 diméthyl pyridin-2-yl)glycyl glycinamide ainsi son N oxyde, que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
16. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6 diméthyl pyridin-2-yl)glycylglycylglycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
17. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels :
A représente un groupement



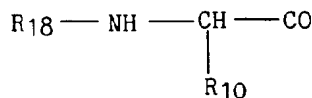
caractérisé en ce que l'on utilise
comme matière première un dérivé de formule (II) :



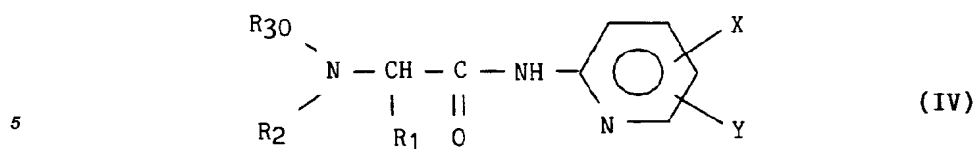
avec X et Y identiques ou différents représentant chacun un groupement alkyle
que l'on condense avec le dérivé de formule (III) :



ou R_1 , R_2 ont la même définition que dans la formule (I),
et R_{30} représente un groupement t.butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorényl méthyloxycarbonyle, ou

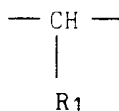


avec R_{10} tels que définis précédemment et R_{18} représentant un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorenylméthyloxycarbonyle,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel A représente un un groupement

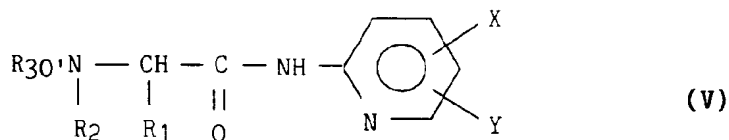
10



15

et R_3 représente un groupement R_{30} tel que précédemment défini, dérivé de formule (IV) que l'on peut ensuite déprotéger pour conduire à un dérivé de formule (V) :

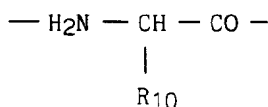
20



25

avec R_1 , R_2 , X et Y tels que défini précédemment, et H_{30}' représente soit un atome d'hydrogène soit un groupement

30

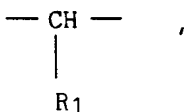


avec R_{10} tel que défini précédemment

35

cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel R_3 représente un groupement R_{30}' et A un groupement

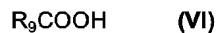
40



avec R_1 et R_{30}' tels que définis précédemment

45

dérivé de formule (V) que l'on peut condenser lorsque R_{30}' représente un atome d'hydrogène avec un dérivé de formule (VI) :

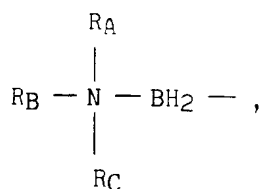


avec R_9 représentant :

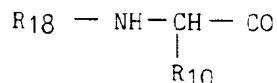
50

- un groupement phényle,
- un groupement phényle substitué par un groupement alkyle, alkoyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

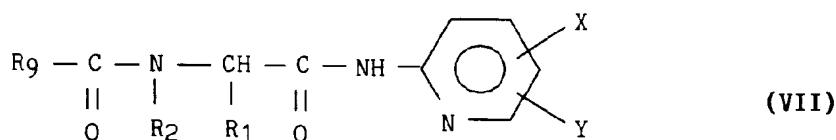
55



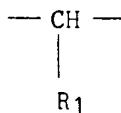
avec R_A , R_B et R_C tels que défini précédemment
- un groupement



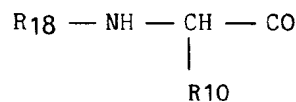
avec R_{18} représentant t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxycarbonyl, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, fluorénylméthoxycarbonyl et R_{10} conservant la même signification que précédemment, pour conduire à un dérivé de formule (VII) :



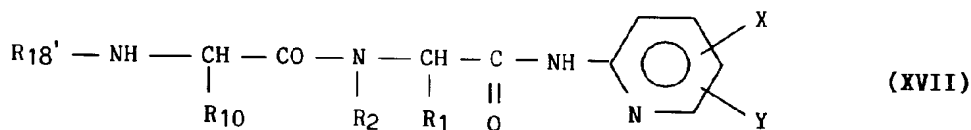
dans laquelle R , R_2 , R_9 , X et Y ont la même définition que précédemment cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement



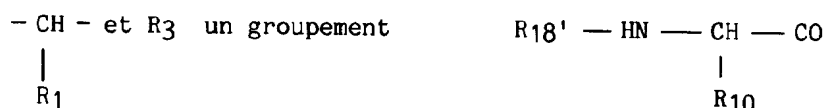
et R_3 un groupement $-CO-R_9$ avec R_1 et R_9 tels que définis précédemment, qui, lorsque R_9 représente un groupement,



peut-être si on le désire, soumis à déprotection pour conduire à un dérivé de formule (XVII)



où R_{18}' représente un atome d'hydrogène ou un radical glycyle et R_1 , R_2 , R_{10} , X et Y ont la même définition que précédemment, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement

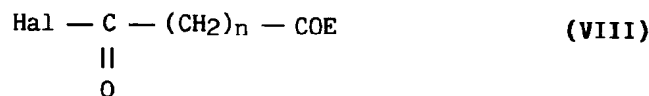


avec R₁, R₁₈ et R₁₀ ayant la même définition que précédemment dérivés de formule (IV), (V), (VII) et (XVII) que l'on transforme en N oxyde par traitement par l'eau oxygénée et/ou dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie, si on le désire, par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

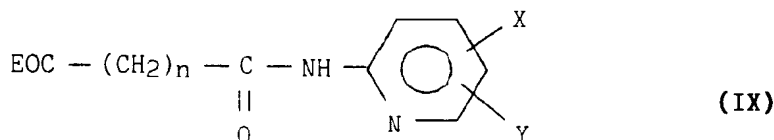
18. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels A représente un groupement $(CH_2)_nCO$ avec n compris inclusivement entre 1 et 6, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



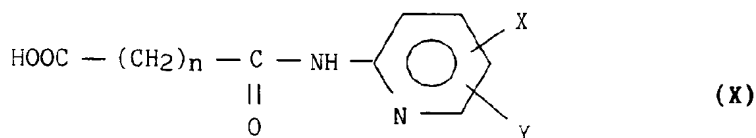
avec X et Y identiques ou différents représentant chacun un groupement alkyle,
que l'on condense
avec un dérivé de formule (VIII) :



avec n ayant la même définition que précédemment Hal représentant un atome d'halogène et E représentant un groupement alkoxy, pour obtenir un dérivé de formule (IX) :

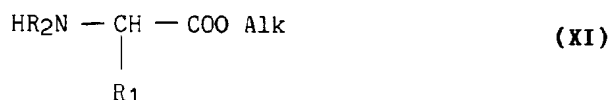


avec n, X, Y et E ayant la même définition que précédemment :
qui, traité par un agent alcalin, donne un dérivé de formule (X) :

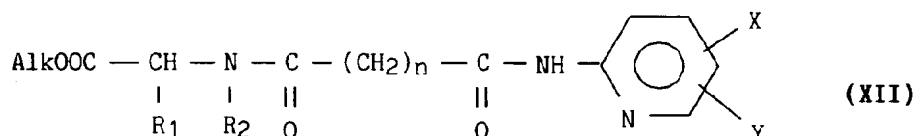


avec n , X et Y ayant la même définition que précédemment,
que l'on traite :

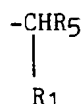
- soit par un dérivé de formule (XI) :



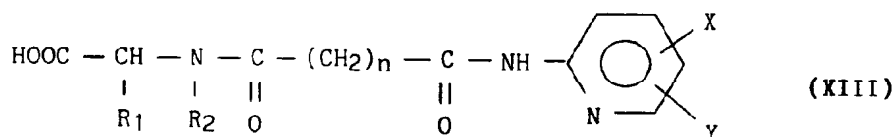
avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et Alk représente un groupement alkyle, pour conduire à un dérivé de formule (XII) :



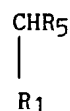
cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement



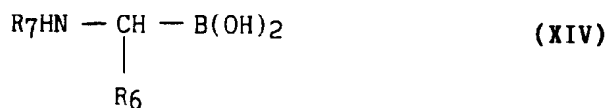
avec R_5 alkoxy-carbonyl et n, R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XII) qui, par déprotection, conduit à un dérivé de formule (XIII) :



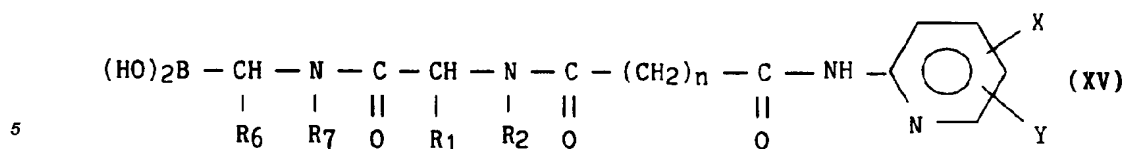
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement



avec R_5 représentant ici un groupement carboxyle, n R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XIII) que l'on peut traiter par un dérivé de formule (XIV) :



ou R_6 et R_7 ont la même définition que dans la formule (I), éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XV) :



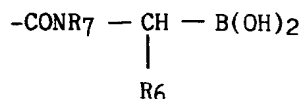
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ et R_3 un groupement

10



avec R_5 représentant un groupement

20

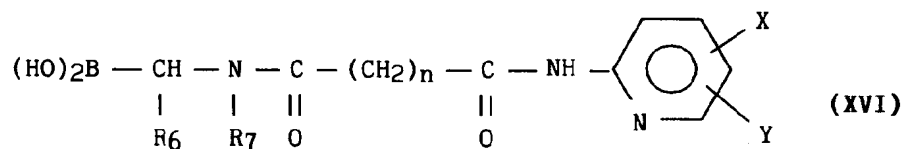


avec n , R_5 , R_1 , R_6 , R_7 ayant la même définition que dans la formule (I),

25

- soit directement par un dérivé de formule (XIV) éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XVI) :

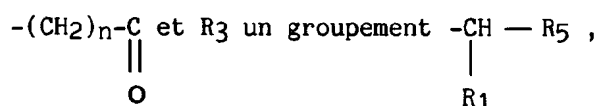
30



35

cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement

40



45

R_5 représentant ici un groupement $\text{B}(\text{OH})_2$ et R_6 ayant la définition préalablement donnée pour R_1 , R_7 ayant la définition préalablement donnée pour R_2 , dérivé de formule (XII), (XIII), (XV) et (XVI) que l'on transforme en N oxyde par traitement par l'eau oxygénée et/ou dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie si on le désire par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50

19. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

55

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 16 utilisables dans le traitement des troubles inflammatoires, du psoriasis dans les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies, ainsi que dans le psoriasis.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 1267

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|--|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée |
| A | EP-A-0 217 286 (SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA) 8 Avril 1987 * page 18 * | |
| A | <p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 13, 1973, Columbus, Ohio, US; abstract no. 78046v, M.T. COCCO ET AL. page 435-436 ; * abrégé * & FARMACO, ED. SCI., vol.28, no.7, 1973 pages 590 - 593 -----</p> | |
| | | <p>CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)</p> <p>C07D213/75 A61K31/44 C07F5/02</p> |
| | | <p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)</p> <p>C07D</p> |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | |
| Lieu de la recherche | Date d'achèvement de la recherche | Examineur |
| LA HAYE | 10 Octobre 1994 | De Jong, B |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)